



Communiqué de presse

Poxel présente les résultats de phase II (DESTINY-1) du PXL065 pour le traitement de la NASH à la conférence AASLD The Liver Meeting® 2022

- « Late-breaking abstract » sélectionné par l'AASLD comme l'un des meilleurs de l'édition 2022 (« Best of the Liver Meeting »)
- L'étude de phase II du PXL065 pour le traitement de la NASH a atteint son critère principal d'efficacité relatif à la réduction du taux de masse grasse dans le foie pour toutes les doses et a montré une amélioration importante de la fibrose, sans aggravation de la NASH
- Le PXL065 est l'un des traitements en développement les plus avancés dans la NASH, maladie pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement approuvé

LYON, France, le 7 novembre 2022 – POXEL SA (Euronext : POXEL - FR0012432516), société biopharmaceutique au stade clinique développant des traitements innovants pour les maladies chroniques graves à physiopathologie métabolique, dont la stéatohépatite non alcoolique (NASH) et les maladies métaboliques rares, annonce aujourd'hui que les résultats de son étude de phase II (DESTINY-1) du PXL065 pour le traitement de la NASH ont été présentés à l'occasion de la session « Late-breaking abstract » du Liver Meeting® 2022, organisé par l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), qui s'est tenue à Washington, aux États-Unis. Le PXL065 est un nouveau stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisé par substitution au deutérium, breveté, et l'un des traitements en développement les plus avancés dans la NASH, maladie pour laquelle il n'existe aucun traitement approuvé.

Stephen Harrison, MD, Président de Summit Clinical Research et investigateur principal de cette étude, a présenté les résultats lors d'une présentation orale intitulée : « *Le PXL065 (énantiomère R de la pioglitazone stabilisé par substitution au deutérium) réduit le taux de masse grasse dans le foie et améliore l'histologie du foie sans les effets secondaires liés à l'activation des récepteurs PPAR γ chez les patients atteints de NASH : analyse d'une étude de phase II (DESTINY-1) avec contrôle placebo après 36 semaines de traitement* ». [PXL065 (Deuterium-Stabilized R-enantiomer of pioglitazone) Reduces Liver Fat Content and Improves Liver Histology without PPAR γ -mediated Side Effects in Patients with NASH: Analysis of a 36 Week Placebo-Controlled Phase 2 Trial (DESTINY-1)]

Le Dr Harrison a déclaré : « *Le PXL065 ne présente pas d'activité des récepteurs PPAR γ in vitro alors que la (S)-pioglitazone stabilisée au deutérium est responsable*



de l'effet agoniste des récepteurs PPAR γ de la pioglitazone. Sur la base des résultats d'efficacité obtenus avec la pioglitazone dans la NASH et des résultats observés avec le PXL065, nous avons cherché à tester l'hypothèse selon laquelle une thiazolidinedione qui conserverait les effets non génomiques de la pioglitazone sans en avoir les inconvénients liés à l'activation des récepteurs PPAR γ , pourrait constituer une approche efficace et sûre pour le traitement de la NASH. Les résultats d'efficacité de DESTINY-1 sont conformes à ceux d'études antérieures, montrant des bénéfices similaires à ceux de la pioglitazone. Il est important de noter que le PXL065 semble montrer un faible niveau d'activation des récepteurs PPAR γ au vu du profil des effets indésirables reconnus de la pioglitazone. Les résultats de l'étude DESTINY-1 nous permettent de conclure que PXL065 est un agent oral différencié avec une nouvelle structure chimique, une pharmacologie moléculaire originale, un profil pharmacocinétique unique, démontrant un faible potentiel à induire des événements indésirables liés à l'activation des récepteurs PPAR γ , ainsi qu'un profil d'efficacité très encourageant chez les patients atteints de NASH non cirrhotique. Ces résultats justifient l'opportunité de poursuivre son évaluation dans des études cliniques pivotales ».

Résumé des résultats de l'étude de phase II (DESTINY-1) pour le PXL065 dans la NASH

DESTINY-1 est une étude de phase II randomisée, d'une durée de 36 semaines, en double aveugle, groupes parallèles, avec contrôle placebo, réalisée dans plusieurs sites cliniques aux États-Unis, et visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de différentes doses du PXL065 chez des patients atteints de NASH non cirrhotique confirmée par biopsie. Le critère principal d'évaluation est la variation relative du pourcentage de masse grasse dans le foie, mesurée par résonance magnétique, permettant d'évaluer la fraction de graisse en densité de proton (FGDP-IRM). Les effets du PXL065 sur l'histologie hépatique, ainsi que sur d'autres biomarqueurs métaboliques et non métaboliques, ont également été étudiés.

117 sujets ont été randomisés dans un des 4 groupes de traitement journalier (7,5 mg, 15 mg, 22,5 mg, placebo). L'évaluation des modifications histologiques est basée sur des biopsies hépatiques obtenues chez des patients atteints de NASH avant et après une période de traitement de 36 semaines par le PXL065 ou par placebo.

Les résultats présentés aujourd'hui sont les suivants :

Évolution de la masse grasse dans le foie et de marqueurs clés de la fibrose et des lésions hépatiques

- Le critère principal d'évaluation de l'efficacité a été atteint : une diminution relative statistiquement significative ($p=0,024$ à $p=0,008$) du taux moyen de masse grasse dans le foie, par rapport au groupe placebo, de 21% à 25% a été



observée à 36 semaines à toutes les doses de PXL065. Par ailleurs, 40% des patients ayant reçu le PXL065 à la dose de 22,5 mg ont obtenu une réduction relative supérieure à 30% du pourcentage de masse grasse dans le foie (données précédemment publiées).

- Une diminution de la valeur moyenne de l'enzyme hépatique ALT, allant jusqu'à 18,4 IU/L par rapport aux valeurs de début d'étude, a été observée. Le nombre de patients pour lesquels une diminution de l'enzyme hépatique ALT de plus de 17 IU/L a été observée est supérieur dans les groupes traités par le PXL065 (38% à 54%) par rapport au groupe placebo (26%) (données précédemment publiées).
- Une diminution dose-dépendante du PIIINP (biomarqueur de la fibrogénèse, $p=0,02$ à 22,5 mg) et du score de fibrose NAFLD ($p=0,04$ à 22,5 mg) ainsi que des améliorations dose-dépendantes d'autres marqueurs de fibrogénèse/risque de fibrose (ProC3, ELF, Fib4) ont été observées.

Critères histologiques

- Une amélioration de la fibrose d'au moins 1 stade sans aggravation de la NASH, un des critères d'approbation de la FDA, a été observée chez 31 à 50% des patients ayant reçu le PXL065 contre 17% des patients ayant reçu le placebo. Sur l'ensemble des traitements effectués avec le PXL065 (données cumulées), 39% des patients ont obtenu une amélioration de la fibrose ≥ 1 stade sans aggravation de la NASH contre 17% avec le placebo.
- Une aggravation de la fibrose de plus d'1 stade a été observée chez 9 à 12% des patients ayant reçu le PXL065 contre 26% des patients exposés au placebo.
- Une amélioration d'au moins 2 points du score NAS (NAFLD Activity Score) sans aggravation de la fibrose a été observée chez 50% des patients traités par le PXL065 aux doses de 15 et 22,5 mg contre 30% des patients traités par le placebo.
- En combinant les données de tous les groupes de traitement avec le PXL065, 26% des patients ont atteint le double critère : résolution de la NASH et amélioration de 1 stade de la fibrose contre 13% des patients avec le placebo.

Paramètres métaboliques

- Une diminution dose-dépendante de l'HbA1c (0,41% versus placebo ; $p=0,003$ à 22,5 mg) a été observée. Au sein de la sous-population de patients atteints de diabète de type 2, la diminution versus placebo atteint -0,56%. Compte tenu des valeurs initiales d'HbA1c indiquant un bon contrôle glycémique (6,1-6,3% dans la population globale et 6,6-7,4% dans la sous-population de patients atteints de diabète de type 2), ces effets apparaissent cliniquement significatifs.



- Une augmentation modérée des concentrations plasmatiques d'adiponectine est observée ($p < 0,0001$ par rapport au placebo, à 22,5 mg), en lien avec un degré d'activation limité des récepteurs PPAR γ et le profil de sécurité observé, avec un faible potentiel de prise de poids ou de survenue d'œdèmes périphériques.
- Une amélioration des concentrations d'insuline et des indices de sensibilité à l'insuline (HOMA-IR, Adipo-IR, QUICKI) a également été observée.

Sécurité et innocuité

- Il n'y a pas eu d'effet dose-dépendant sur la prise de poids : une augmentation mineure de 0,68 kg a été observée à la dose maximale de 22,5 mg par rapport au placebo (données précédemment publiées).
- Une faible incidence d'œdèmes a été rapportée, sans lien avec le traitement reçu (identique entre le placebo et les doses de PXL065) et sans effet dose-dépendant (données précédemment publiées).
- En ce qui concerne les autres mesures liées à la sécurité du traitement, il a été démontré que le PXL065 est globalement sûr et bien toléré ; le nombre de patients présentant des effets indésirables graves était comparable dans tous les groupes, y compris le groupe placebo. Aucun de ces effets indésirables graves n'a été associé au traitement (données précédemment publiées).

Pharmacocinétique

- Comme attendu, les dosages pharmacocinétiques ont montré des concentrations du PXL065 proportionnelles à la dose avec une exposition plus élevée du stéréoisomère R de la pioglitazone et plus réduite du stéréoisomère S (responsable de l'activation des récepteurs PPAR γ) comparativement à la pioglitazone (données précédemment publiées).

À propos du PXL065

Le PXL065 est un nouveau stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisé par substitution au deutérium et breveté. Bien que la pioglitazone ne soit pas autorisée par la FDA pour le traitement de la NASH, elle est le médicament le plus largement étudié dans cette indication, et de multiples essais antérieurs ont montré des améliorations au niveau de l'histologie du foie, notamment une réduction de la



fibrose^{1,2}. La pioglitazone est le seul médicament recommandé pour les patients atteints de NASH confirmée par biopsie dans les Directives des Pratiques publiées par l'AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*) et l'EASL (*European Association for the Study of the Liver*)³. Cependant, l'utilisation hors indication de la pioglitazone dans le traitement de la NASH est limitée par ses effets secondaires liés à l'activation des récepteurs PPAR γ , tels que la prise de poids, la rétention hydrique et les fractures osseuses.

La pioglitazone est un mélange à parts égales de deux molécules miroirs (stéréoisomères R et S) se convertissant l'une en l'autre *in vivo*. Grâce au deutérium, Poxel a pu stabiliser chacun des stéréoisomères et caractériser leurs différentes propriétés pharmacologiques. Les études *in vitro* ont montré que le PXL065 cible et inhibe le transporteur mitochondrial du pyruvate (MPC) et l'acyl-CoA synthétase 4 (ACSL4). Des études précliniques sur des modèles animaux ont mis en évidence un effet anti-inflammatoire et une activité sur la NASH associée à la pioglitazone avec peu ou pas de prise de poids ou de rétention hydrosodée, ces effets secondaires étant associés au stéréoisomère S⁴. Les résultats de l'étude de phase II dans la NASH (DESTINY-1) disponibles à ce jour montrent des effets statistiquement significatifs du PXL065 sur le taux de masse grasse dans le foie et sur des biomarqueurs liés à la fibrogenèse et des scores de risques de fibrose, ainsi qu'une amélioration de la fibrose et d'autres paramètres lors de l'analyse histologique. Par rapport aux données publiées sur la pioglitazone, la réduction des effets secondaires, tels que la prise de poids et l'apparition d'œdème est également manifeste. Sur la base des résultats précliniques, de Phase I et des résultats de Phase II, Poxel estime que le PXL065 pourrait avoir un profil thérapeutique supérieur à celui de la pioglitazone dans la NASH et pourrait également présenter des propriétés intéressantes dans d'autres indications, telles que l'adrénoleucodystrophie (ALD).

À propos de la NASH

La stéatohépatite non alcoolique (NASH) est une maladie métabolique sans origine claire qui devient rapidement une épidémie mondiale. Elle se caractérise par l'accumulation de graisse dans le foie provoquant une inflammation et une fibrose. La maladie peut être silencieuse pendant une longue période, mais une fois qu'elle s'accélère, des dommages graves et une cirrhose du foie peuvent survenir, ce qui peut avoir un impact significatif sur la fonction hépatique ou même entraîner une insuffisance hépatique ou un cancer du foie. Les facteurs de risque typiques de la NASH comprennent l'obésité, des taux élevés de lipides sanguins (tels que le

¹ Cusi, et al., *Ann Intern Med.* 2016, 165(5), 305-315).

² Musso et al. *Hepatology* 2017; 65: 1058-1061.

³ *J Hepatol.* 2016, 64(6),1388-402 ; *Hepatology* 2018, 67, 328-357.

⁴ Jacques et al. *Hepatology Comm* 2021; 5:1412-25.



cholestérol et les triglycérides) et le diabète de type 2. Actuellement, aucune thérapie curative ou spécifique n'est disponible.

À propos de Poxel

Poxel est une **société biopharmaceutique dynamique** qui s'appuie sur son expertise afin de développer des **traitements innovants contre les maladies métaboliques**, dont la **stéatohépatite non-alcoolique** (NASH) et certaines maladies rares. Pour le traitement de la NASH, le **PXL065** (R-pioglitazone stabilisée par substitution au deuterium) a atteint son critère principal d'évaluation dans une étude de phase II (DESTINY-1). Dans les maladies rares, le développement du **PXL770**, un activateur direct, premier de sa classe, de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK), est centré sur l'adrénoleucodystrophie (ALD) et la polykystose rénale autosomique dominante (ADPKD). **TWYMEEG®** (Imeglimine), produit premier de sa classe de médicaments, qui cible le dysfonctionnement mitochondrial, est désormais commercialisé pour le traitement du diabète de type 2 au Japon par Sumitomo Pharma et Poxel prévoit de recevoir des redevances et des paiements basés sur les ventes. Sumitomo Pharma est le partenaire stratégique de Poxel pour l'Imeglimine au Japon, en Chine, et dans onze autres pays d'Asie. Poxel est cotée sur Euronext Paris, son siège social est situé à Lyon, en France, et la Société dispose de filiales à Boston aux États-Unis, et Tokyo au Japon.

Pour plus d'informations : www.poxelpharma.com.

Toutes les déclarations autres que les énoncés de faits historiques inclus dans le présent communiqué de presse au sujet d'événements futurs sont sujettes à (i) des changements sans préavis et (ii) des facteurs indépendants de la volonté de la Société. Ces déclarations peuvent comprendre, sans s'y limiter, tout énoncé précédé, suivi ou incluant des mots tels que « cibler », « croire », « s'attendre à », « viser », « avoir l'intention de », « pouvoir », « prévoir », « estimer », « planifier », « projeter », « vouloir », « pouvoir avoir », « susceptible de », « probable », « devoir », et d'autres mots et termes ayant un sens similaire ou la forme négative qui en découle. Les déclarations prospectives sont assujetties à des risques et à des incertitudes inhérentes indépendants de la volonté de la Société qui pourraient conduire à ce que les résultats ou les performances réels de la Société diffèrent considérablement des résultats ou des performances attendus exprimés ou sous-entendus dans ces déclarations prospectives. La Société n'est pas responsable du contenu de liens externes mentionnés dans ce communiqué de presse.



Contacts - Relations investisseurs / Médias

Aurélie Bozza
Directrice senior Relations Investisseur et Communication
aurelie.bozza@poxelpharma.com
+33 6 99 81 08 36

Elisabeth Woo
Vice-président Senior, Relations Investisseurs et Communication
elisabeth.woo@poxelpharma.com

NewCap
Emmanuel Huynh ou Arthur Rouillé
poxel@newcap.eu
+33 1 44 71 94 94